



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Evaluación de la medida de hemoglobina glicosilada con inmunoensayo turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche), comparado con la cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador D-10 (BioRad), en pacientes de consulta externa de endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Endocrinología

AUTOR

Ricardo Jerico Juárez Zevallos

LIMA – PERÚ
2011

A MIS PADRES
FERNANDO Y ELSA,
PORQUE SIN SU APOYO
NO HUBIERA PODIDO
REALIZARME COMO
PROFESIONAL Y
PERSONA.

A DIOS Y A MARÍA
AUXILIADORA, QUE
SIEMPRE ME GUÍAN Y ME
ACOMPañAN EN CADA
INSTANTE DE MI VIDA.

INDICE**Pág**

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
PLANTEAMIENTO DE ESTUDIO	7
MARCO TEÓRICO.....	10
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	24
DISCUSION.....	35
CONCLUSIONES	37
RECOMENDACIONES	38
BIBLIOGRAFIA	39
GLOSARIO	41
ANEXOS.....	43

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó la correlación de dos metodologías, la cromatografía de alto rendimiento (HPLC) y la turbidimetría en la medida de la hemoglobina glicosilada en 102 pacientes de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins–Essalud.

Se encontró que el 54.9 % de pacientes (56) presentaron una edad de 56 a 75 años; el 28.4 % (29 pacientes) tuvieron más de 76 años de edad. Además se observó que el 53.9 % de pacientes (55) fueron del sexo femenino y el 46.1 % (47 pacientes) fueron del sexo masculino.

El promedio de la hemoglobina glicosilada por el método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) fue de 8.07 % y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche) fue de 8.01. Al aplicar la prueba de t de Student no se encontró diferencia significativa en los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes evaluados ($p > 0.05$)

En cuanto la correlación esta fue altamente significativa entre la hemoglobina glicosilada por el método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche) ($p < 0.01$)

Mediante las pruebas diagnósticas de diabetes mellitus por método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche) presenta una sensibilidad de 95.35 % especificidad de 96.67 %, Índice de validez de 96.12 %, valor predictivo positivo 95.35 %, valor predictivo negativo de 96.67 %.

PALABRAS CLAVES:HEMOGLOBINA GLICOSILADA, TURBIDIMETRÍA, CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO.

ABSTRACT

In the present study, the correlation of two methods, the High-performance liquid chromatography (HPLC) and turbidometry, was evaluated in 102 patients of the external consultation of Endocrinology of the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins - Essalud.

One was that 54,9% of patients (56) presented/displayed an age of 56 to 75 years; 28,4% (29 patients) had more than 76 years of age. Also it was observed that 53,9% of patients (55) were of feminine sex and 46,1% (47 patients) were of masculine sex.

The glycated hemoglobin by the High-performance liquid chromatography of the analyzer d-10 (Biorad) was of 8,07% and by the turbidometry method by modular Hitachi (Roche) it was of 8.01. When applying the test of t of Student, there was no significant difference in the values of glycated hemoglobin in the evaluated patients ($p > 0.05$).

There was a significant correlation between the glycated hemoglobin by the method High-performance liquid chromatography of the analyzer d-10 (Biorad) and by the turbidometry method by modular Hitachi (Roche) ($p < 0.01$).

By means of the diagnostic tests of diabetes mellitus by method High-performance liquid chromatography of the analyzer d-10 (Biorad) and by the turbidometry method by modular Hitachi (Roche), presents/displays a 95,35% sensitivity, 96,67% specificity, Index of 96,12% validity, positive predictive value 95,35%, negative predictive value of 96,67%.

KEY WORDS: GLYCATED HEMOGLOBIN, TURBIDOMETRY, HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, de base genética, caracterizada por un déficit absoluto o relativo de secreción de insulina que resulta esencialmente de la combinación de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y proteínas. Este padecimiento causa diversas complicaciones, con daño frecuente a ojos, riñones, nervios periféricos y vasos sanguíneos, las complicaciones agudas son: hipoglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar, acidosis láctica, esta última como consecuencia de un control inadecuado de la enfermedad mientras, sus complicaciones crónicas: enfermedades cardiovasculares, nefropatías, retinopatías, neuropatías y daños microvasculares se presentan como consecuencia del progreso de la enfermedad, y finalmente son el sustrato de las complicaciones tardías y eventualmente de la muerte (1).

La Organización Mundial de la Salud reconoce tres formas de diabetes mellitus: tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional, cada una con diferentes causas y con distinta incidencia. Varios procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, tales como la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, con la posterior deficiencia de insulina. Sin embargo, los síntomas aparecen de forma súbita cuando el ataque destruye el 80 al 90% de estas células, consecuencia característica de la tipo 1 y se presentan anormalidades que resultan en la resistencia a la acción de la insulina, como ocurre en la tipo 2. La etiología de la diabetes gestacional es parecida a la de la tipo 2, debido a que las hormonas del embarazo pueden crear insulinoresistencia en mujeres predispuestas genéticamente a este padecimiento (5).

El diagnóstico se basa en la medición única de la concentración de glucosa en plasma. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció los siguientes criterios en 1999, para establecer con precisión la enfermedad

1) Síntomas clásicos de la enfermedad: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso inexplicable y una evaluación casual o al azar de glucosa con cifras mayores o iguales de 200 mg/dl (11.1 mmol/L).

2) Medición de glucosa en plasma en ayuno mayor o igual a

126 mg/dl (7.0 mmol/L), el cual se define como no haber ingerido alimentos en al menos 8 horas.

3) La prueba de tolerancia a la glucosa oral

(curva de tolerancia a la glucosa).

La medición en plasma se hace dos horas posteriores

al ingestado de 75 g de glucosa en 30 ml de agua; la prueba es

positiva con cifras mayores

o iguales a 200 mg/dl.

4) Su diagnóstico se basa primordialmente en la interpretación

adecuada de una o un grupo de mediciones de glucosa en plasma

en ayuno y glucosa postprandial. El análisis de la hemoglobina

glicosilada

muestra el nivel promedio

de glucosa

en sangre

en las últimas seis u ocho semanas. En esta determinación, la

glucosa de la sangre se une a la hemoglobina para formar la

hemoglobina A_{1c} glicosilada (HbA_{1c}), esta surge de la unión de

la hemoglobina con sustratos como la 6-fosfato de fructosa, 1,6-

difosfato de fructosa, 5-

fosfato de ribulosa, 6-fosfato de glucosa

y glucosa. Si la sangre

contiene más glucosa, la hemoglobina

glicosilada aumenta y

sobre todo permanece aumentada

durante 120 días en promedio. Debido a que existe una estrecha

correlación entre los valores de glucosa sanguínea en ayuno y

los niveles de hemoglobina glicosilada, se ha propuesto que esta

última refleja el ambiente de glicemia al que el eritrocito está expuesto a lo largo de su ciclo de vida.

Por esto, la medición de la hemoglobina glicosilada refleja todos los niveles de glucosa en

sangre en las pasadas ocho o doce semanas (4).

La hemoglobina glicosilada indica el nivel de glucosa en los últimos meses, mientras que un

examen para glucosa en sangre sólo indica el valor de glicemia en un punto determinado.

Resulta claro que pruebas de laboratorio de valor diagnóstico deben ser utilizadas en el seguimiento y control de este padecimiento.

El presente trabajo brinda información sobre dos metodologías en la determinación de hemoglobina glicosilada, el inmunoensayo por inmunoturbidimetría y la cromatografía líquida de alto rendimiento.

PLANTEAMIENTO DE ESTUDIO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción y/o acción de la insulina (Asociación Americana de Diabetes). Este grupo de enfermedades tiene una prevalencia de 7.04% en nuestra patria, como lo menciona García en su estudio realizado el 2007(1).

Por lo anteriormente mencionado es importante tener una prueba de screening para la detección temprana de estos males para poder dar un tratamiento oportuno y con esto evitar las complicaciones que trae a posteriori.

Esta prueba de screening es la medida de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) que también puede ser usada para el seguimiento y control del paciente diabético (2,3,4).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda el uso de esta prueba y además que sus valores sean inferiores al 7 %. Si este porcentaje se eleva por encima del 8 %, entonces se deben introducir cambios en el tratamiento del paciente (5).

Por su parte, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) recomiendan que los valores de HbA1c debieran ser menores del 6,5%.

Para la normalización de la prueba de medida de este analíto, la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) fue recomendado por el Programa Nacional de Normalización de Glicohemoglobina (NGSP) como el método preferido por los laboratorios de EE.UU. a mediados de 1990 (6) . Hay que tener en cuenta que esta prueba si bien es recomendada para la medida de la Hemoglobina A1c, resulta cara en relación a costos por prueba, por lo que se busca que otras metodologías reproduzcan los resultados de la primera metodología. Para esto se quiere comparar el inmunoensayo por inmunoturbidimetría con la cromatografía líquida de alto rendimiento.

2.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La medida de la hemoglobina A1c por cromatografía líquida de alto rendimiento si bien es muy recomendada por el momento, esta resulta cara y además en nuestro país son pocos los laboratorios que ofrecen esta prueba, por lo que se quiere demostrar que otras metodologías pueden ser útiles para la medida de este analito. En cuanto al presente trabajo se ha escogido el inmunoensayo turbidimétrico por su bajo costo con respecto a la HPLC y además por ser ofrecido por más postores (7).

El inmunoensayo turbidimétrico ha sido usado en estudios con resultados que se correlacionaron adecuadamente con los datos clínicos como se vio en el estudio hecho en 319 gestantes para el descarte de diabetes gestacional (8); y con los niveles de glucosa sérica. En otro estudio se comparó dos metodologías (colorimetría y inmunoturbidimetría) con HPLC, encontrando una repetibilidad ($n = 30$; CV: 1.15-1.91%) y reproducibilidad ($n = 30$; CV: 2.09-2.64%) buenas, a excepción de valores de Hb A1c por encima del 12% que no fueron considerados en este estudio (9).

Dado que en el ser humano existen distintos tipos de hemoglobinas las cuales están presentes en determinadas proporciones normales (expresadas en porcentajes), es posible la aparición de hemoglobinas anormales (hemoglobinopatías), las cuales como es lógico pueden interferir con los resultados de Hb A1c (10), pero en un estudio se refiere que la metodología por inmunoturbidimetría puede superar esta interferencia obteniendo resultados que se correlacionan con los obtenidos por HPLC, esto se demostró en un estudio hecho en un paciente japonés de 31 años con Hb J-Bangkok (11). Hay que tener en cuenta que en las hemoglobinopatías, la presencia de hemoglobinas anormales pueden alterar los resultados en el dosaje de la hemoglobina A1c, por ello es importante también tener en cuenta la capacidad de una prueba en poder superar esta interferencia (12).

Además en un reporte hecho por la Clínica Mayo se refiere que existe discrepancia entre los valores de glucosa en pacientes registrados (por encima de los niveles meta de 80 - 140 mg / dL) y en niveles más bajos de HbA1c (<6% -7%), para ello se había usado para la medición de la Hb A1c, el ensayo de inmunoinhibición turbidimétrico (13). En otro estudio se refiere que la inmunoturbidimetría es mucho más útil en laboratorios de referencia, donde se procesan grandes volúmenes de muestras, siendo la capacidad de esta metodología mayor que la de la HPLC (14). En el estudio que se realizará se evaluará tanto la correlación de los valores de Hb A1c y el tiempo de procesamiento de

las pruebas dados por el Modular Hitachi de Laboratorio Roche, comparados con el analizador D-10 del Laboratorio Bio-Rad.

MARCO TEÓRICO

La hemoglobina es una proteína con funciones importantes en el cuerpo humano, especialmente en el transporte de oxígeno y de amortiguación de iones de hidrógeno. La presencia de hemoglobina en los glóbulos rojos de un adulto sano es en realidad una mezcla heterogénea de la hemoglobina: HbA (90%), HbA2 (2,5%) y HbF (0,2%). HbA consta de 4 cadenas de polipéptidos designado como A2B2, mientras que en las cadenas de HbA2 se $\alpha_2\delta_2$ y en HbF se $\alpha_2\gamma_2$ (10).

Aun cuando los términos “glicado” y “glucosilado” son usados indiferentemente, glicado es el término preferido para describir el producto de reacción entre un azúcar y una proteína. En todos los individuos, la glicación de hemoglobina adulta normal (A0) tiene lugar bajo condiciones fisiológicas que resultan de la formación no enzimática de varios componentes menores de la hemoglobina. Inicialmente, el grupo carbonilo en los azúcares sufren una reacción rápida, reversible con un grupo amino en las aminas para formar una base de Schiff. Esto es seguido por un rearrreglo de Amadori para formar un producto estable. La glicosilación de las proteínas es particularmente importante en el mantenimiento de la integridad de la membrana plasmática, lo que facilita la secreción de proteínas en el espacio extracelular. Estos cambios son por lo general bajo un estricto control enzimático. Sin embargo, algunas proteínas pueden ser glicosilada, con independencia de cualquier reacción enzimática, por el que el cambio sólo depende de la presencia de la concentración de glucosa libre (15).

Una de estas proteínas es la HbA, que puede ser glicosilada de modo no enzimático e irreversible. La HbA1 se forma lenta y continuamente, de manera constante e irreversible durante los 120 días de vida de los glóbulos rojos (GR). Se compone de tres fracciones, separables por electroforesis: HbA1a, HbA1b, HbA1c, siendo este último el componente de la mayoría. Se sabe desde 1968 que la HbA1 existe en cantidad anormalmente elevada en los glóbulos rojos de los pacientes diabéticos, lo que refleja la presencia de hiperglucemia persistente. La HbA1c es la unión no enzimática cetona-amina/ aldehído-amina que ocurre entre la hemoglobina y la glucosa durante la vida del eritrocito. Esta fracción de la HbA1c corresponde a un pequeño porcentaje de la hemoglobina total de los individuos normales (5%), sin embargo en los enfermos diabéticos se puede incrementar 2 o 3 veces su concentración, por esta característica, la

HbA1c se ha tomado como un indicador del grado de control en la diabetes mellitus y se ha recomendado como un recurso en la evaluación del paciente diabético (13).

La HbA1c refleja la glucemia promedio durante los dos o tres meses anteriores a la prueba. Esta prueba proporciona información para valorar el tratamiento de la diabetes, es útil para determinar el tratamiento de la diabetes juvenil con cetoacidosis aguda y ayuda a vigilar el control de la glucemia en diabetes más leve. Asimismo, sirve para establecer el tratamiento que se debe utilizar (hipoglucemiantes orales, insulina, trasporte de células beta) (2,3,4).

Esta prueba tiene la ventaja de monitorear las condiciones metabólicas del paciente en las ocho semanas precedentes permitiendo así conocer con mayor certeza la calidad del control de la diabetes. Su uso no se ha generalizado en nuestro país en parte debido a la falta de un método fácilmente adaptable a cualquier laboratorio. Existen diferentes métodos para cuantificar la proporción de la HbA1c, entre éstos están la cromatografía, el inmunoensayo y la colorimetría (2,3,4).

Es una prueba muy específica pero que no se utiliza para el diagnóstico puesto que es poco sensible, pero en la actualidad debido al perfeccionamiento de las distintas metodologías se está incluyendo esta prueba para el screening de diabetes mellitus. Los valores de personas sanas se solapan con los de aquellos que tienen intolerancia a la glucosa y los de éstos con los de los pacientes diabéticos. En general valores superiores al 12% indican un control deficiente de la diabetes (2).

Cabe mencionar que la HbA1c puede ser afectada por una serie de factores genéticos, hematológicos, y la enfermedad (15).

Factores influyentes	Aumento de Hb A1c	Diminución de Hb A1c	Cambios variables Hb A1c
1. Eritropoyesis	Deficiencia férrica, vit B12. Disminución de la eritropoyesis	Administración de eritropoyetina, hierro, o vit B12. Reticulocitosis. Enf crónica hepática	
2. Hemoglobina alterada			Hemoglobina fetal, hemoglobinopatías, metahemoglobinas.
3. Glicación	Alcoholismo, falla renal crónica, disminución del pH eritrocitario	Ingestión de aspirina, vit C, vit E; ciertas hemoglobinopatías que incrementan el pH eritrocitario.	Determinantes genéticos
4. Destrucción eritrocitaria	Aumento del tiempo de vida media eritrocitaria; esplenectomía.	Disminución de la vida media eritrocitaria, hemoglobinopatías,	

		esplenomegalia, AR, rivabirina y dapsona.	
5. Análisis	Hiperbilirrubinemia, hemoglobina carbamylada, alcoholismo, altas dosis de aspirina, uso crónico de opiáceos	Hipertrigliceridemia	Hemoglobinopatías

Los estudios demuestran que los individuos sin diabetes y con tolerancia a la glucosa, es comparable con una gama de niveles de Hb A1c dentro de los parámetros normales, aun cuando los factores que se sabe alteran que la alteran son excluidos. Los estudios en gemelos sugieren que el 69% de la variación interindividual de HbA1c puede atribuirse a factores genéticos, mientras que el resto estaría relacionado con la edad y el medio ambiente. Aproximadamente una tercera parte de esta variación heredada se relaciona con la brecha de la glicación, la diferencia entre la HbA1c previsto por la glicación de las proteínas de suero y el HbA1c real. Diferencia en la brecha glicación se informa que está relacionado, en parte, a diferencias en el gradiente de membrana eritrocitaria, lo que sugiere variaciones en el grado de la entrada de glucosa en los eritrocitos, así como 2,3-difosfoglicerato y los niveles de pH en los eritrocitos, aunque otras influencias que aún no se han determinado (15).

Los cambios en la esperanza de vida de los eritrocitos pueden afectar los niveles de Hb A1c, porque el aumento de la vida media de los hematíes aumentaría la Hb A1c. Un aumento en la edad media de los eritrocitos se produce en el contexto de disminución de la eritropoyesis, como en deficiencia de hierro y vitamina B12, debido a la falta de eritropoyetina en la insuficiencia renal, y debido a la supresión de la médula ósea en el embarazo y el alcoholismo. Por el contrario, el aumento del número de reticulocitos en la circulación disminuye la edad media de los eritrocitos y por lo tanto también disminuirá la HbA1c. Esto se ve con la anemia hemolítica, después de la administración de eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal, y después de la reposición de hierro y los depósitos de vitamina B12. El aumento de reticulocitos y baja HbA1c también se observan en la enfermedad hepática crónica, incluso en ausencia de cirrosis y esplenomegalia, pero el mecanismo responsable es incierto. Tasas más elevadas de la hemólisis de esplenomegalia, artritis reumatoide, o de las drogas como los anti-retrovirales, la ribavirina, y dapsona puede conducir a la disminución de la Hb A1c. La esplenectomía aumenta la Hb A1c como resultado de incrementos de supervivencia de los eritrocitos.

Numerosas hemoglobinopatías pueden influir en los valores de Hb A1c. Las hemoglobinopatías más comunes en los EE.UU. son:

- (i) HbA (el rasgo de célula falciforme) y HBAC, presente en las poblaciones de ascendencia africana.
- (ii) HbE, común en las poblaciones de Asia.
- (iii) HbD, que se produce en las poblaciones indígenas.

También las HbSS y HbCC homocigotas impiden la medición de la A1c debido a la falta de cadenas beta, las HbA y HbAC puede conducir a alteraciones en la medición de la HbA1c debido a la interferencia con algunos de los ensayos. Las HbE y D también puede interferir con algunos ensayos. Algunas hemoglobinopatías, como Hb Raleigh, pueden interferir con la glicación de la Hb. LaHbF a niveles de menos del 5% en general, no interfiere con los ensayos de A1c, sin embargo, a niveles más elevados, puede causar problemas. Los niveles elevados de HbF puede ser inducida por el fármaco hidroxiurea, que a veces se usa para tratar la enfermedad de células falciformes y algunas neoplasias hematológicas. La presencia de metahemoglobina puede conducir a resultados anormales con algunos ensayos (11).

Se ha informado de que la ingesta crónica de aspirina y dosis altas de vitamina C y E, así como otros antioxidantes, puede conducir a la inhibición de la glicación de la hemoglobina, reduciendo así la Hb A1c, aunque el grado en que esto ocurre clínicamente se debate. Los recientes informes sobre la glicación de Hb en la insuficiencia renal crónica indican que la peroxidación lipídica de la hemoglobina puede aumentar la glicación. La relación entre la insuficiencia renal crónica y Hb A1c es compleja: los pacientes con insuficiencia renal crónica disminuyen sus niveles de eritropoyetina, lo que podría aumentar la glicación, dar mayores niveles de Hbcarbamilada, y por la exposición variable exógena a la glucosa a través de líquido de diálisis, podría elevar la Hb A1c, mientras que la disminución de la esperanza de vida de los eritrocitos bajaría la HbA1c. La ingestión de alcohol produce la formación de acetaldehído que conduce a un aumento de la medición de Hb A1c por su efecto en determinados ensayos. Además, los niveles muy altos de triglicéridos pueden dar lugar a medidas de Hb A1c falsamente bajas, mientras que niveles elevados de bilirrubina se ha reportado que pueden incrementar los resultados de Hb A1c. El uso crónico de opiáceos se ha informado a llevar a elevados niveles de Hb A1c, pero el mecanismo subyacente sigue siendo incierto (15).

LA VALIDEZ DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Cuando se estudia una muestra de pacientes, los datos obtenidos permiten clasificar a cada paciente como sano o enfermo en función de que el resultado de la prueba sea positivo o negativo según una tabla 2x2, llamada también tabla dicotómica. En ella se enfrenta el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el estado real de los pacientes (en columnas) o, en su defecto, el resultado de la prueba de referencia o “goldstandard” que vayamos a utilizar. El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo y verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo y falso negativo). El análisis de su validez puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad y especificidad (16).

SENSIBILIDAD

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. Es, por lo tanto la capacidad de detectar a los verdaderamente enfermos. Es fácil a partir de una tabla dicotómica estimar la sensibilidad, como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica.

ESPECIFICIDAD

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, es la capacidad para detectar como sanos a los verdaderamente lo están. A partir de una tabla dicotómica, la especificidad se estimaría como:

Resulta obvio que lo ideal es trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad, pero esto no siempre es posible. En general, las pruebas de screening deben ser de alta sensibilidad para poder captar a todos los enfermos. Una prueba muy sensible será especialmente adecuada en aquellos casos en los que el no diagnosticar la enfermedad puede resultar fatal para los enfermos, como ocurre con enfermedades peligrosas pero tratables, como la tuberculosis o los linfomas, o en enfermedades en las que un falso positivo no produzca serios trastornos psicológicos o económicos para el paciente (por ejemplo, la realización de mamografía en el cáncer de mama).

Los test de alta especificidad son necesarios en enfermedades graves pero sin tratamiento disponible que las haga curables, cuando existe gran interés por conocer la ausencia de enfermedad o cuando diagnosticar a un paciente de un mal que realmente

no padece pueda acarrear graves consecuencias, ya sean físicas, psicológicas o económicas (por ejemplo, en el caso del SIDA) (16).

LA SEGURIDAD DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA. VALORES PREDICTIVOS

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten, por lo tanto, valorar la validez de una prueba diagnóstica. Sin embargo, carecen de utilidad en la práctica clínica. Tanto la sensibilidad como la especificidad proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad. Sin embargo, cuando a un paciente se le realiza alguna prueba, el médico carece de información a priori acerca de su verdadero diagnóstico, y más bien la pregunta se plantea en sentido contrario: ante un resultado positivo (negativo) en la prueba, ¿cuál es la probabilidad de que el paciente este realmente enfermo (sano)?..Así pues, resulta obvio que hasta el momento solo hemos abordado el problema en una dirección.

VALOR PREDICTIVO POSITIVO

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. Puede estimarse, por tanto a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron enfermos:

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba este realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

Esta forma de calcular el valor predictivo es aplicable únicamente cuando se aplica la prueba diagnóstica a la totalidad de una población dada, donde los enfermos y los sanos están en proporción con la prevalencia de la enfermedad en cuestión.

LA INFLUENCIA DE LA PREVALENCIA

El valor predictivo de la prueba variara grandemente según sea la prevalencia de la enfermedad. Así el concepto de valores predictivos, a pesar de ser de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico, presenta la limitación de que dependen en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad a diagnosticar en la población objeto de estudio. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, es resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así el valor predictivo negativo mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo valor predictivo positivo (16).

RAZONES DE PROBABILIDAD

Queda claro como la prevalencia es un factor determinante en los valores predictivos de un test. Por lo tanto, estos, no pueden ser utilizados como índices a la hora de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios. Por ello, resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio (16).

HIPÓTESIS

La determinación de hemoglobina glicosilada en el modular Hitachi del Laboratorio Roche tiene especificidad y sensibilidad significativa, en relación a la medida hecha por el analizador D-10 del Laboratorio Bio-Rad,

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de hemoglobina glicosilada en el modular Hitachi del Laboratorio Roche, en relación a la medida hecha por el analizador D-10 del Laboratorio Bio-Rad, en pacientes de consulta externa del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la hemoglobina glicosilada en el modular Hitachi del Laboratorio Roche,
2. Determinar la hemoglobina glicosilada por el analizador D-10 del Laboratorio Bio-Rad.
3. Determinar la sensibilidad, especificidad valor predictivo positivo y negativo de hemoglobina glicosilada en el modular Hitachi del Laboratorio Roche, en relación a la medida hecha por el analizador D-10 del Laboratorio Bio-Rad

MATERIAL Y MÉTODOS

1.1 TIPO DE ESTUDIO

Quasiexperimental

1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Observacional, prospectivo, transversal.

1.3 MUESTRA DE ESTUDIO

Para la determinación de la muestra se utilizará la población de pacientes de consulta externa que acuden al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD, con un margen de confianza del 95. % con un error del 5%.

$$n = \frac{Z^2 * p * q * N}{N * e^2 + Z^2 * p * q}$$

Z	1.96
p	0.5
N	158

q	0.5
e	5%
n	100

1.4 CRITERIO DE INCLUSIÓN:

Pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD con diagnóstico de diabetes mellitus, durante el periodo de estudio Marzo – Abril 2010.

1.5 CRITERIO DE EXCLUSIÓN:

Quedaron excluidos de la muestra aquellos pacientes con otras patologías endocrinológicas.

1.6 VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE :

V1 HbAc Hitachi

V2 HbAc D-10

VARIABLE DEPENDIENTE:

V3 DIABETES.

1.7 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<i>VARIABLES</i>	INDICADORES	SUBINDICADOR	ESCALA
<i>V1</i> HEMOGLOBINA GLICOSILADA	HITACHI	4.8-5.9	CONTINUA
<i>V2</i> HEMOGLOBINA GLICOSILADA	ANALIZADOR D10	4.27-6.07	CONTINUA

V3 <i>DIABETES</i>	DIABETES 1 DIABETES 2	PATOLOGIA	NOMINAL
EDAD	<30 31-40 41-50 >51	AÑOS	ORDINAL
SEXO	MASCULINO FEMENINO	GENERO	NOMINAL

1.8 TECNICA YMETODO DE TRABAJO

Los datos se obtendrán luego del procesamiento de las muestras en el equipo D10, se procederá a procesarlas en el equipo del modular Hitachi, hasta completar 100 muestras. Se conservarán las muestras a – 5°C en caso haya demora de más de una hora entre el procesamiento entre uno y otro equipo; conservándose las muestras hasta un máximo de 48 horas post extracción, en el periodo: Marzo – Abril 2010, en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins ESSALUD.

Se llenará una Ficha de Recolección de Datos, desde las historias clínicas.

Para el análisis estadístico, se realizarán cálculos de frecuencias absolutas y relativas, además de evaluar la Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN. Utilizando el paquete estadístico EPIINFO para Windows XP.

Para determinar la Asociación entre determinación de hemoglobina glicosilada y diabetes se utilizará la Prueba del Chi 2.

1.9 TAREAS ESPECIFICAS PARA EL LOGRO DE RESULTADOS RECOLECCIÓN DE DATOS

A. FASE PRE ANALÍTICA

Preparación del paciente

El paciente no necesita estar en ayunas, aunque de forma más precisa los resultados serán obtenidos en muestras sin quilomicrones.

Obtención

La sangre puede ser obtenida por venopunción o punción capilar. Los tubos deben contener anticoagulante especificado por el fabricante (EDTA es el más recomendado). En algunos sistemas, la heparina es aceptable.

Estabilidad

La estabilidad de la muestra es especificada para cada método. En general, la sangre es estable durante una semana en refrigeración (2 a 8 ° C). Para la mayoría de los métodos, la sangre total almacenado a -70 C o más fría es estable durante largos períodos de tiempo (por lo menos un año). En almacenamiento a -20 ° C hace que aumente la HbA1a+b no siendo recomendable.

Procesamiento de las muestras

Estará detallada en los insertos de cada fabricante. La formación de A1c es precedida por la formación de una base de Schiff intermedio llamado pre-A1c lábiles o A1c. Esta base se formará rápidamente en el caso de una hiperglucemia aguda e interfiere en algunos ensayos, especialmente los basados en la carga. Para los métodos que se afecten por los intermediarios lábiles, las instrucciones del fabricante para su eliminación deberán seguirse cuidadosamente.

B. FASE ANALÍTICA

Según Jerarquía de Trazabilidad

Método de referencia internacional

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) ha desarrollado un método para la medición de HbA1c (15). En la primera etapa, la hemoglobina se escinde en los péptidos de la enzima endoproteinasa Glu-C, y en una fase segunda, la N-terminalhexapeptidos glicosilada y no glicosilada obtenidos se separan por HPLC y cuantificado, o por espectrometría de masas con el nebulizador ionizante eléctrico (ESI / MS - Electrospray de ionización / espectrometría de masas) o por electroforesis capilar con detección de UV. Ambos principios se dan resultados similares. Los calibradores son mezclas de HbA0 y altamente purificada de HbA1c. El rendimiento analítico del método de referencia fue evaluada por una red de laboratorios de referencia de Europa, Estados Unidos y Japón. Debido a su alta especificidad, los resultados obtenidos

por este método son menores que los obtenidos por metodologías comerciales calibradas frente a los métodos designados o comparativos, como los usados en el DCCT.

Método comparativo (o designado) utilizado en el DCCT

Debido al impacto positivo en los resultados de la normalización entre laboratorios de la hemoglobina glicosilada, en el cuidado de los pacientes diabéticos, la American Association for Clinical Chemistry Standards. En 1993 a través de un subcomité determinó que la HPLC, sería adoptada como método de referencia provisional hasta que haya un método de referencia definitivos. El subcomité también propuso la normalización de los kits comerciales (kits) disponibles en relación con el método de "referencia" del DCCT con el uso de muestras de sangre materna. En EE.UU. una red de laboratorios de referencia, que conforman el Programa Nacional de Normalización de Glicohemoglobina (NGSP), lleva a cabo estudios comparativos de diferentes métodos comerciales y el método de "referencia" del DCCT (HPLC). El comunicado de los métodos de NGSP certificada resultados de HbA1c a los obtenidos con el método del DCCT.

Métodos de rutina

Existen varias metodologías disponibles comercialmente para esta prueba. Es el laboratorio quien selecciona la metodología teniendo en cuenta en particular:

- Trazabilidad de NGSP (y / o la IFCC);
- La población potencialmente con interferentes, sobre todo de la hemoglobina y la insuficiencia renal.

FUNDAMENTOS METODOLÓGICOS

Los métodos actualmente disponibles para la medición de la hemoglobina glicosilada incorporar uno de los siguientes fundamentos (17, 18, 19, 20)

- a) Sobre la base de la diferencia en la carga iónica

Cromatografía de intercambio iónico (HPLC); microcromatografía en minicolumnas con resina de intercambio iónico, electroforesis en gel de poliacrilamida.

- b) Basado en el inmunoensayo turbidimétrico estructural, cromatografía de afinidad, utilizando derivados del ácido borónico.
- c) Basado en el método de la reactividad química colorimétrica con la formación de 5-hidroximetilfurfural (5HMF).

FASE POST ANALÍTICA

Intervalos de referencia

Para los métodos de certificación de la NGSP (NationalGlycohemoglobinStandardizationProgram), el rango de referencia debería ser de entre 4% y 6%, con una variación de menos del 0,5%. Usando la metodología aprobada por la NGSP con la trazabilidad de los resultados analíticos en relación a los estudios del DCCT a adoptar, menos del 7% como meta para el control efectivo de los pacientes diabéticos. Es importante destacar que este valor no es considerado un punto de referencia, sino un valor por debajo del cual el riesgo de desarrollar complicaciones de la enfermedad no es significativamente alto.

1.10 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Posterior al llenado de las Fichas de Recolección de Datos se procederá a la Tabulación de los mismos, obteniéndose Tablas, Cuadros y otros, de los cuales se realizara la interpretación individual, efectuándose los cálculos estadísticos correspondientes, de acuerdo con los objetivos del presente Proyecto de investigación.

RESULTADOS

TABLA N° 1
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	N	%
<35	7	6.9
36—55	10	9.8
56--75	56	54.9
>76	29	28.4
TOTAL	102	100

En la Tabla y Figura Nro. 1 se observa que el 54.9 % de pacientes (56) presentaron una edad de 56 a 75 años; el 28.4 % (29 pacientes) tuvieron más de 76 años de edad.

GRÁFICO N° 1
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD

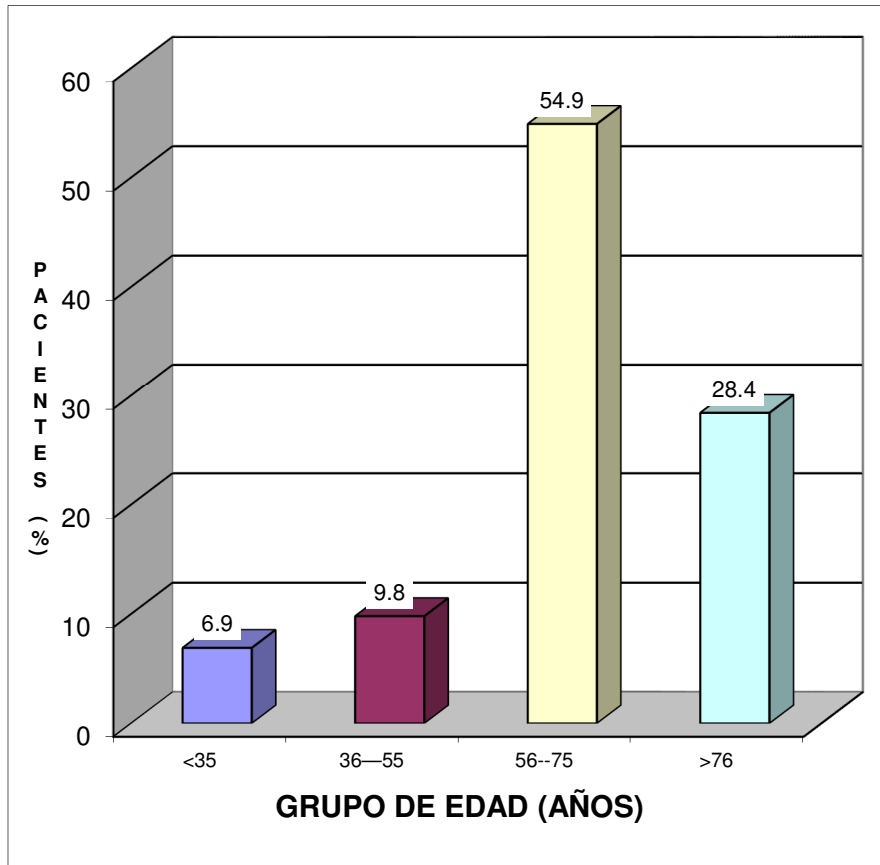


TABLA N° 2
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA
DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO

SEXO	N	%
MASCULINO	47	46.1
FEMENINO	55	53.9
TOTAL	102	100

En la Tabla y Figura Nro. 2 se observa que el 53.9 % de pacientes (55) fueron del sexo femenino y el 46.1 % (47 pacientes) fueron del sexo masculino.

GRÁFICO N° 2
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA
DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO

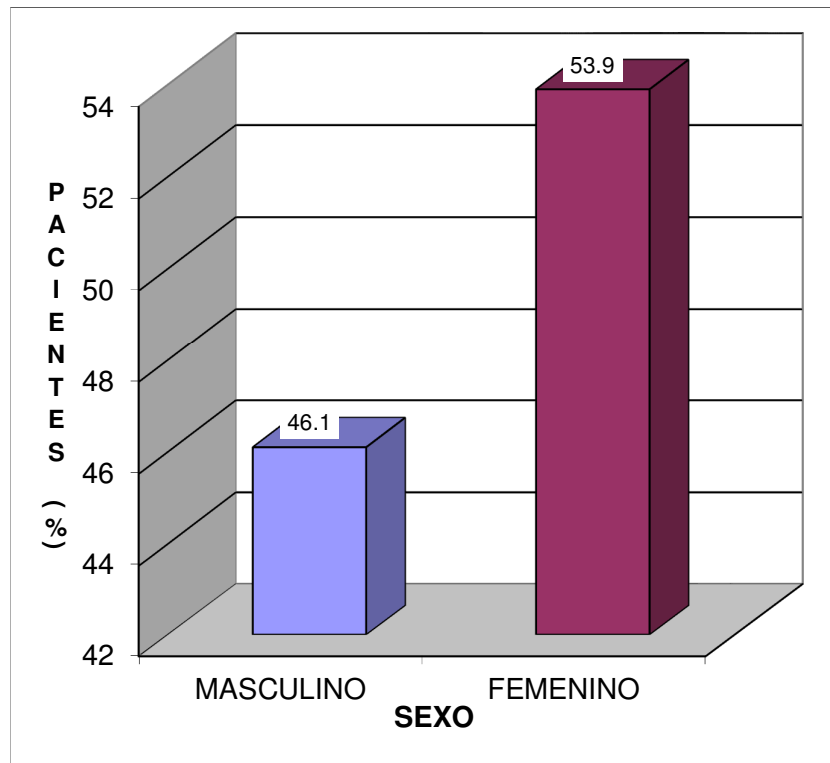


TABLA N° 3
COMPARACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA CON
INMUNOENSAYO TURBIDIMÉTRICO POR EL MODULAR HITACHI
(ROCHE), COMPARADO CON LA CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO
RENDIMIENTO DEL ANALIZADOR D-10 (BIORAD)

HEMOGLOBINA GLICOSILADA (%)	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	T STUDENT	P	SIGN
HPLC	8.07	2.58	1.04	>0.05	N.S.
TURBIDIMETRIA	8.01	2.78			

En la Tabla y Figura Nro. 3 se observa que el promedio de la hemoglobina glicosilada por el método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) fue de 8.07 % y por el método turbidimétrico del modular Hitachi (Roche) fue de 8.01. Al aplicar la prueba de T de Student no se encontró diferencia significativa en los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes evaluados ($p>0.05$)

GRAFICO N° 3
COMPARACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA CON
INMUNOENSAYO TURBIDIMÉTRICO POR EL MODULAR HITACHI
(ROCHE), COMPARADO CON LA CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO
RENDIMIENTO DEL ANALIZADOR D-10 (BIORAD)

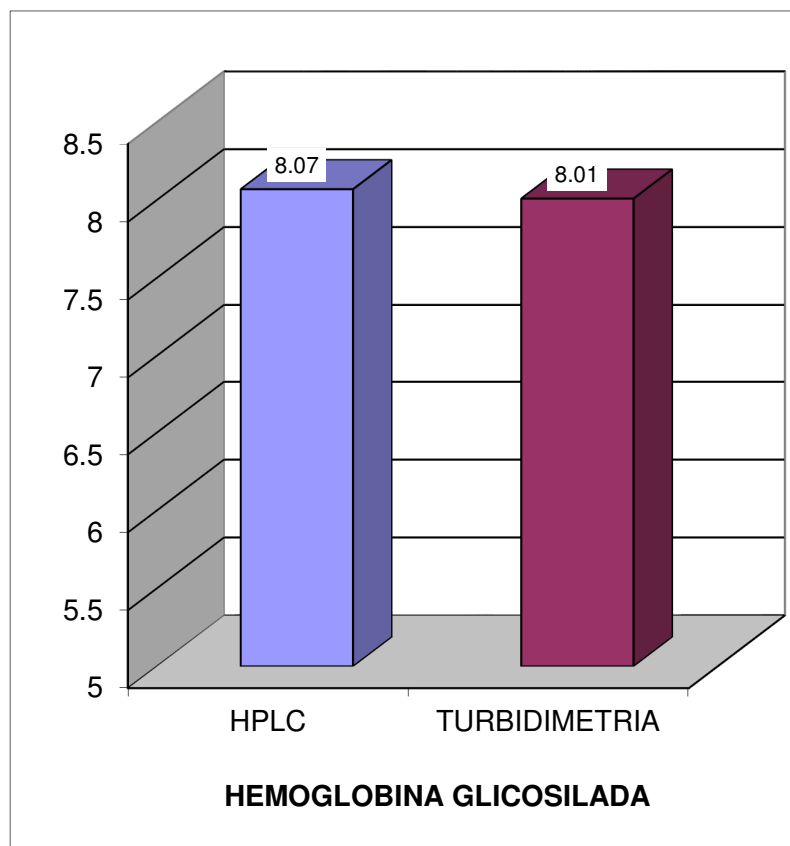


TABLA N° 4
CORRELACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA CON
INMUNOENSAYO TURBIDIMÉTRICO POR EL MODULAR HITACHI
(ROCHE), COMPARADO CON LA CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO
RENDIMIENTO DEL ANALIZADOR D-10 (BIORAD)

HEMOGLOBINA GLICOSILADA (%)	CORRELACIÓN	P	SIGNIFICANCIA
HPLC	0.94	<0.01	A.S.
TURBIDIMETRIA			

En la Tabla y Figura Nro. 4 se observa correlación altamente significativa entre la hemoglobina glicosilada determinada por el método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) y por el método turbidimétrico del modular Hitachi (Roche ($p < 0.01$))

GRÁFICO N° 4
CORRELACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA CON
INMUNOENSAYO TURBIDIMÉTRICO POR EL MODULAR HITACHI
(ROCHE), COMPARADO CON LA CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO
RENDIMIENTO DEL ANALIZADOR D-10 (BIORAD)

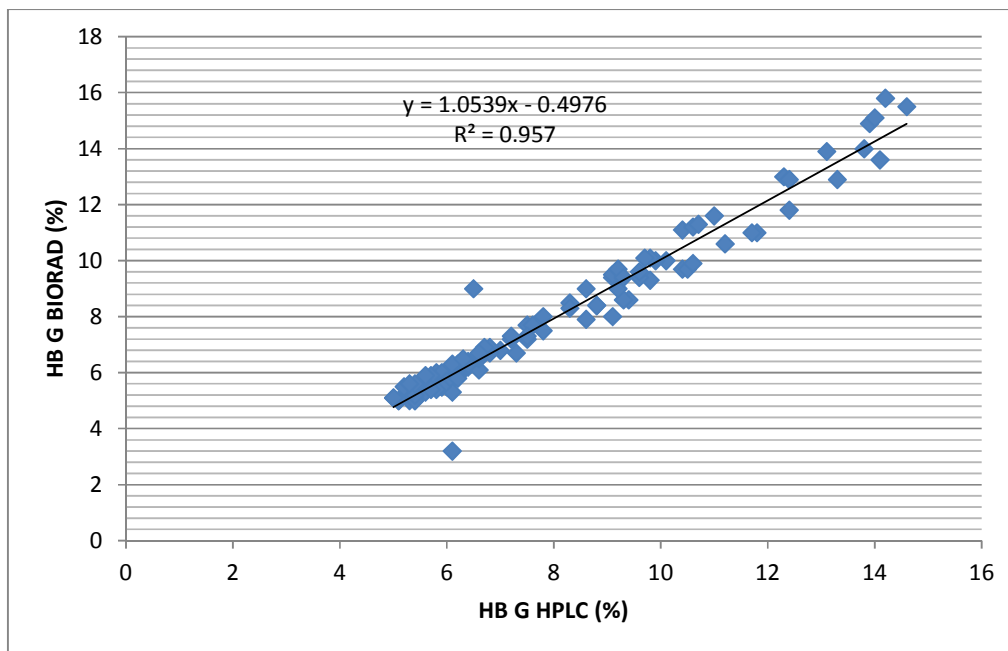
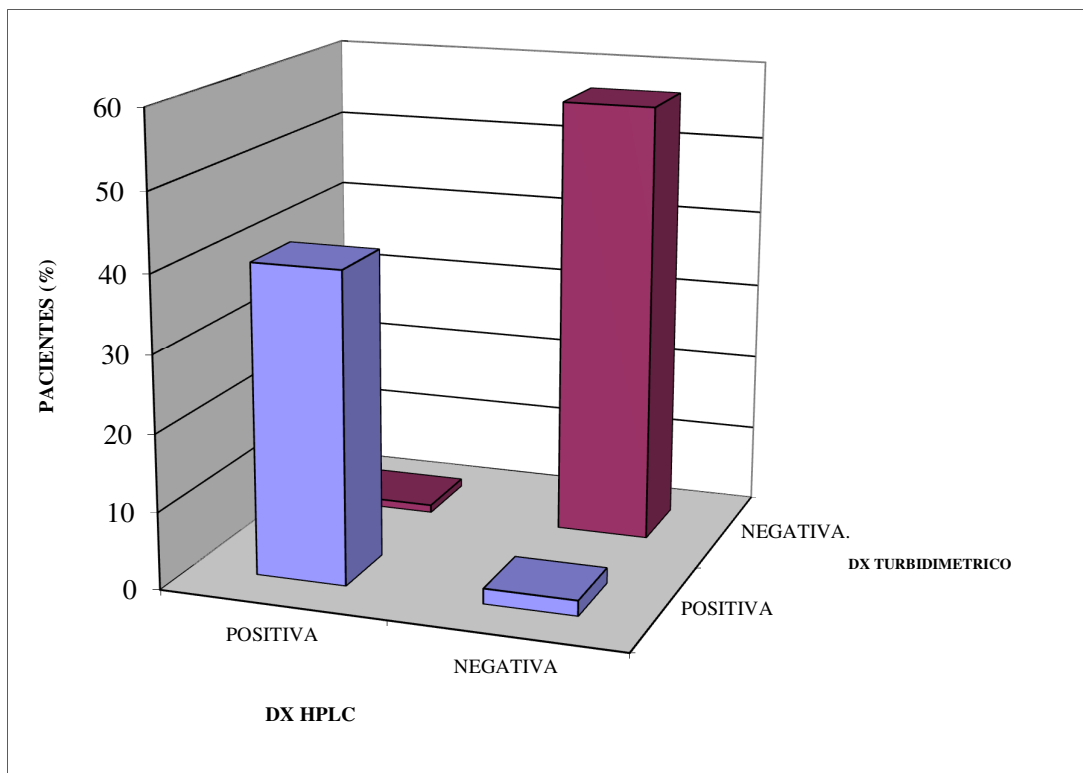


TABLA N° 5
“EVALUACIÓN DE LA MEDIDA DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA
CON INMUNOENSAYO TURBIDIMÉTRICO POR EL MODULAR
HITACHI (ROCHE), COMPARADO CON LA CROMATOGRAFÍA
LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO DEL ANALIZADOR D-10 (BIORAD),
EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS -
ESSALUD”.

		DIAGNOSTICO HPLC				TOTAL	
		SI		NO			
		N	%	N	%	N	%
DIAGNOSTICO TURBIDIMETRIA	SI	41	40.2	1	1.0	42	41.2
	NO	2	2.0	58	56.8	60	58.8
TOTAL		43	42.2	59	57.9	102	100.00
PRUEBA DIAGNOSTICA		VALOR			I.C. (95%)		
SENSIBILIDAD (%)		95.35			87.89—100		
ESPECIFICIDAD (%)		98.31			94.16—100		
I. DE VALIDEZ (%)		97.06			93.29—100		
VALOR PRED.+ (%)		97.62			91.82—100		
VALOR PRED.- (%)		96.67			91.29—100		

En la Tabla y Gráfico 5 se observa en la pruebas diagnósticas de diabetes mellitus por método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) y por el método turbidimétrico del modular Hitachi (Roche) presenta una sensibilidad de 95.35 % especificidad de 98.31 %, Índice de validez de 97.06 %, valor predictivo positivo 97.62 %, valor predictivo negativo de 96.67 %.

GRÁFICO N° 5
“EVALUACIÓN DE LA MEDIDA DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA
CON INMUNOENSAYO TURBIDIMÉTRICO POR EL MODULAR
HITACHI (ROCHE), COMPARADO CON LA CROMATOGRAFÍA
LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO DEL ANALIZADOR D-10 (BIORAD),
EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS -
ESSALUD”.



DISCUSION

Se evaluó la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de diabetes mellitus de 102 pacientes de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins–Essalud, encontrándose que el 54.9 % de pacientes (56 pacientes) presentaron una edad de 56 a 75 años; el 28.4 % (29 pacientes) tuvieron más de 76 años de edad. Porque establecemos que la población estudiada con mayor riesgo de diabetes mellitus es una población senil; datos que coinciden con lo reportado por Roszyk, quien además refiere que la determinación de la hemoglobina glicosilada (Hb A1c) constituye un estándar de oro para el adecuado control del paciente diabético (4).

Además se observó que el 53.9 % de pacientes (55 pacientes) fueron del sexo femenino y el 46.1 % (47 pacientes) fueron del sexo masculino. Encontramos que no existe un mayor riesgo de diabetes mellitus según el sexo, evidencias que coinciden con lo reportado por García que realizó un estudio en 213 personas mayores de 15 años en el distrito de Breña encontrando que los factores de riesgo para diabetes mellitus eran principalmente sedentarismo, sobrepeso, hipertensión arterial y obesidad (1).

El promedio de la hemoglobina glicosilada por el método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador D-10 (Biorad) fue de 8.07 % y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche) fue de 8.01. Al aplicar la prueba de T de Student no se encontró diferencia significativa en los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes evaluados ($p > 0.05$). Estos resultados nos demuestran que se puede diagnosticar diabetes mellitus utilizando el método turbidimétrico para determinar la hemoglobina glicosilada; si bien no existe una prueba de oro para la determinación de la Hb A1c, la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se ha utilizado en distintos estudios para comprobar la utilidad de la determinación de la Hb A1c (7, 9, 12,

21, 22), es por eso que se usa esta metodología para poder concluir la utilidad de la turbidimetría.

La correlación encontrada es altamente significativa entre la hemoglobina glicosilada por el método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador D-10 (Biorad) y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche ($p < 0.01$)). Estos resultados nos permiten hacer uso de la técnica turbidimétrica para determinar hemoglobina glicosilada en pacientes con riesgo de diabetes mellitus Sawaragy y col, quien realizó un estudio de HBA1c en un joven japonés de 31 años que presentaba hemoglobina variante Hb J-Bangkok, comparando la HPLC con ELISA (Enzyme-linkedimmunosorbentassay) e inmunturbidimetría, concluyendo que las dos últimas metodologías eran comparables con la primera (11).

Mediante las pruebas diagnósticas de diabetes mellitus por método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador D-10 (Biorad) y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche) presenta una sensibilidad de 95.35 % especificidad de 96.67 %, Índice de validez de 96.12 %, valor predictivo positivo 95.35 %, valor predictivo negativo de 96.67 %. No se encontró artículos al respecto en la bibliografía consultada.

CONCLUSIONES

1. El 54.9 % de pacientes (56) presentaron una edad de 56 a 75 años; el 28.4 % (29 pacientes) tuvieron más de 76 años de edad.
2. El 53.9 % de pacientes (55) fueron del sexo femenino y el 46.1 % (47 pacientes) fueron del sexo masculino.
3. La hemoglobina glicosilada por el método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) fue de 8.07 % y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche) fue de 8.01. Al aplicar la prueba de T de Student no se encontró diferencia significativa en los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes evaluados ($p>0.05$)
4. Se encontró una correlación altamente significativa entre la hemoglobina glicosilada por el método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche ($p<0.01$))
5. Mediante las pruebas diagnósticas de diabetes mellitus por método cromatografía líquida de alto rendimiento del analizador d-10 (Biorad) y por el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche) presenta una sensibilidad de 95.35 % especificidad de 96.67 %, Índice de validez de 96.12 %, valor predictivo positivo 95.35 %, valor predictivo negativo de 96.67 %.

RECOMENDACIONES

Luego de realizar el análisis de los datos obtenidos, y en virtud de las conclusiones antes expuestas, se recomienda utilizar el método turbidimétrico por el modular Hitachi (Roche) por la alta especificidad y sensibilidad para diagnosticar diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFIA

1. GARCÍA F. y col. “Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo relacionados en una población urbana”. *RevSocPeruMed Interna* 2007; vol 20 (3)
2. CHRISTOPHER D. SAUDEK y col. “A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus”. *J ClinEndocrinolMetab*, July 2008, 93(7):2447–2453
3. E S KILPATRICK. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J. Clin. Pathol.* 2008;61;977-982
4. ROSZYK L. Glycatedhaemoglobin (HbA1c): today and tomorrow. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Oct;68(5):357-65. Epub 2007 Sep 29.
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. “Standards of Medical Care in Diabetes—2008”.
6. SALEH A. ALDASOUQI y col. “Hemoglobin A1c: Past, present and future”. *Ann Saudi Med* 28(6) November-December 2008.
7. W GARRY JOHN y col. “HbA1c Standardisation: History, Science and Politics”. *ClinBiochem Rev* Vol 28 November 2007.
8. SALEH A ALDASOUQI. Glycohemoglobin A1c: “A promising screening tool in gestational diabetes mellitus”. *InternationalJournal of Diabetes in Developing Countries*. Year : 2008 | Volume : 28 | Issue : 4 | Page : 121-124
9. BEAUNE G y col. Evaluation of HBA1C measurement on Architect CI8200 (Abbott Diagnostic). Comparison with HPLC D-10 Bio-Rad assay. *Ann BiolClin (Paris)*. 2009 Jan-Feb;67(1):101-7
10. GILLERY P. Hemoglobin A1C determination and hemoglobinopathies: problems and strategies. *Ann BiolClin (Paris)*. 2000 Jul-Aug;58(4):425-9.
11. SAWARAGI W y col. Evaluation of HbA1c using different methods in haemoglobin variant, Hb J-Bangkok. *RinshoByori*. 2009 May;57(5):431-5.
12. ÁLVAREZ E. HbA1c, Estandarización y Expresión de Resultados. *Endocrinología y Nutrición*. 2010;57(5):177–181.
13. SMITH S. y col. Problems With Measurements of Hemoglobin A1c. Mayo

Clinic Proceedings August 2006 vol. 81 no. 8 1130.

14. CHANG J y col. Evaluation and interference study of hemoglobin A1c measured by turbidimetric inhibition immunoassay. *Am J ClinPathol.* 1998 Mar;109(3):274-8.
15. ROBERTSON P. Fuel excess and dysfunction *Endocrine Reviews* (2008) 29:351-366
16. DIAWSON B. y col. (2004) *Basic and Clinical Biostatistic* . 5ta Ed. Ed. McGraw Hill Publ.Comp.
17. Consenso Brasileiro Sobre Diabetes – 2002 – Diagnóstico e Classificação do Diabetes Melito e Tratamento do Diabetes Melito do Tipo 2. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2002.
18. PIMAZONI NETTO, A. A importância clínica da hemoglobina glicosilada (A1c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes diabéticos. São Paulo, Aventis Pharma Ltda, 2003.
19. SACKS, D.B. Carbohydrate. In: Burtis, C.A.; Ashwood, E.R., ed. *Tietz Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia , W.B. Saunders Company 1999; p.750-808.
20. SACKS, D.B. Hemoglobin variants and hemoglobin A1c analysis: Problem solved? *ClinChem* 2003. 49:1245-1247.
21. GEISTANGER A and col. Statistical Methods for Monitoring the Relationship between the IFCC Reference Measurement Procedure for Hemoglobin A1c and the Designated Comparison Methods in the Unites States, Japan and Sweden. *Clinical Chemistry* 2008. 54:8; p 1379-1385
22. RAGNAR H and col. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care*. 2010; 33(8); p. 1903-1904.

GLOSARIO

Diabetes tipo 1: generalmente se diagnostica en la infancia, pero muchos pacientes son diagnosticados cuando tienen más de 20 años. En esta enfermedad, el cuerpo no produce o produce poca insulina y se necesitan inyecciones diarias de esta hormona. La causa exacta se desconoce, pero la genética, los virus y los problemas autoinmunitarios pueden jugar un papel.

Diabetes tipo 2: es de lejos más común que el tipo 1 y corresponde a la mayoría de todos los casos de diabetes. Generalmente se presenta en la edad adulta, aunque se está diagnosticando cada vez más en personas jóvenes. El páncreas no produce suficiente insulina para mantener los niveles de glucemia normales, a menudo, debido a que el cuerpo no responde bien a la insulina. Muchas personas con este tipo de diabetes ni siquiera saben que la tienen a pesar de ser una enfermedad grave. Este tipo se está volviendo más común debido a la creciente obesidad y a la falta de ejercicio.

Diabetes gestacional: consiste en la presencia de altos niveles de glucemia que se presenta en cualquier momento durante el embarazo en una mujer que no tiene diabetes. Las mujeres que padecen este tipo de diabetes están en alto riesgo de padecer diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular posteriormente en la vida.

SENSIBILIDAD

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. Es, por lo tanto la capacidad de detectar a los verdaderamente enfermos. Es fácil a partir de una tabla dicotómica estimar la sensibilidad, como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica.

ESPECIFICIDAD

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, es la capacidad para detectar como sanos a los verdaderamente lo están.

ANEXOS

ANEXO 1**FICHA DE RECONOCIMIENTO DE DATOS**

PACIENTE	SEXO	EDAD	HBAc HITACHI	HBAc D10

ANEXO 2

MATRIZ DE TABULACION

	HBG HPLC	DX	HBG HITACHI	DX	SEXO	EDAD	GRUEDAD
1	6.4	NO	6.2	NO	MASCULINO	91	>76
2	8.8	SI	8.4	SI	FEMENINO	57	56--75
3	5.6	NO	5.3	NO	MASCULINO	85	>76
4	11.2	SI	10.6	SI	MASCULINO	53	36--55
5	7.3	NO	6.7	NO	MASCULINO	86	>76
6	9.4	SI	8.6	SI	MASCULINO	29	<35
7	9.3	SI	8.6	SI	FEMENINO	84	>76
8	6	NO	5.6	NO	FEMENINO	70	56--75
9	8.6	SI	7.9	NO	FEMENINO	75	56--75
10	6.1	NO	5.8	NO	MASCULINO	71	56--75
11	13.9	SI	14.9	SI	FEMENINO	64	56--75
12	8.8	SI	8.4	SI	FEMENINO	85	>76
13	10.4	SI	9.7	SI	FEMENINO	25	<35
14	10.5	SI	9.7	SI	FEMENINO	83	>76
15	6.6	NO	6.5	NO	FEMENINO	50	36--55
16	9.8	SI	9.3	SI	FEMENINO	71	56--75
17	6.6	NO	6.1	NO	FEMENINO	80	>76
18	6.1	NO	5.9	NO	MASCULINO	80	>76
19	9.6	SI	9.4	SI	FEMENINO	50	36--55
20	7.5	NO	7.2	NO	MASCULINO	20	<35
21	9.1	SI	8	SI	MASCULINO	72	56--75
22	9.2	SI	9	SI	FEMENINO	64	56--75
23	13.8	SI	14	SI	MASCULINO	77	>76
24	11.8	SI	11	SI	MASCULINO	60	56--75
25	10.1	SI	10	SI	FEMENINO	62	56--75
26	5.3	NO	5	NO	FEMENINO	68	56--75

27	6.1	NO	6	NO	FEMENINO	81	>76
28	5.4	NO	5	NO	FEMENINO	61	56--75
29	5.8	NO	6	NO	FEMENINO	22	<35
30	5.9	NO	6	NO	MASCULINO	64	56--75
31	5.4	NO	5	NO	MASCULINO	59	56--75
32	5.9	NO	5.5	NO	MASCULINO	68	56--75
33	6.1	NO	5.8	NO	FEMENINO	54	36--55
34	5.1	NO	5	NO	FEMENINO	65	56--75
35	6	NO	5.6	NO	FEMENINO	69	56--75
36	6.3	NO	6.1	NO	FEMENINO	80	>76
37	6	NO	5.5	NO	FEMENINO	20	<35
38	5.4	NO	5.2	NO	MASCULINO	85	>76
39	6.1	NO	5.3	NO	FEMENINO	59	56--75
40	6	NO	5.7	NO	FEMENINO	65	56--75
41	5.9	NO	5.5	NO	MASCULINO	105	>76
42	12.4	SI	11.8	SI	FEMENINO	63	56--75
43	11.7	SI	11	SI	MASCULINO	77	>76
44	14.1	SI	13.6	SI	MASCULINO	66	56--75
45	10.6	SI	9.9	SI	FEMENINO	46	36--55
46	14.2	SI	15.8	SI	MASCULINO	62	56--75
47	5.2	NO	5.5	NO	MASCULINO	66	56--75
48	6.4	NO	6.3	NO	MASCULINO	70	56--75
49	6.2	NO	6.3	NO	FEMENINO	81	>76
50	6.5	NO	9	SI	MASCULINO	80	>76
51	9.9	SI	10	SI	MASCULINO	55	36--55
52	9.1	SI	9.4	SI	FEMENINO	49	36--55
53	9.1	SI	9.5	SI	FEMENINO	71	56--75
54	7.8	NO	7.5	NO	MASCULINO	50	36--55
55	10.4	SI	11.1	SI	MASCULINO	82	>76
56	7.5	NO	7.7	NO	MASCULINO	81	>76
57	6.6	NO	6.5	NO	MASCULINO	84	>76
58	7	NO	6.8	NO	MASCULINO	84	>76
59	8.6	SI	9	SI	MASCULINO	48	36--55

60	8.3	SI	8.5	SI	FEMENINO	74	56--75
61	7.2	NO	7.2	NO	FEMENINO	15	<35
62	6.3	NO	6.3	NO	MASCULINO	75	56--75
63	7.6	NO	7.7	NO	FEMENINO	62	56--75
64	6.4	NO	6.4	NO	MASCULINO	65	56--75
65	10.6	SI	11.2	SI	MASCULINO	61	56--75
66	6.1	NO	3.2	NO	MASCULINO	59	56--75
67	9.8	SI	10.1	SI	FEMENINO	83	>76
68	5.4	NO	5.6	NO	FEMENINO	65	56--75
69	6.8	NO	6.9	NO	MASCULINO	59	56--75
70	6.8	NO	6.7	NO	MASCULINO	74	56--75
71	9.2	SI	9.7	SI	FEMENINO	71	56--75
72	5	NO	5.1	NO	MASCULINO	94	>76
73	7.5	NO	7.3	NO	FEMENINO	60	56--75
74	6.1	NO	6.3	NO	MASCULINO	73	56--75
75	13.3	SI	12.9	SI	FEMENINO	66	56--75
76	5.8	NO	5.4	NO	FEMENINO	73	56--75
77	7.8	NO	8	SI	FEMENINO	73	56--75
78	8.3	SI	8.3	SI	FEMENINO	84	>76
79	6.6	NO	6.6	NO	FEMENINO	71	56--75
80	5.7	NO	5.9	NO	MASCULINO	79	>76
81	6.7	NO	6.9	NO	MASCULINO	59	56--75
82	6.2	NO	5.9	NO	MASCULINO	80	>76
83	9.6	SI	9.6	SI	FEMENINO	83	>76
84	7.2	NO	7.3	NO	FEMENINO	75	56--75
85	10.7	SI	11.3	SI	FEMENINO	62	56--75
86	6.4	NO	6.3	NO	FEMENINO	72	56--75
87	6.6	NO	6.7	NO	MASCULINO	85	>76
88	9.3	SI	9.4	SI	FEMENINO	25	<35
89	12.3	SI	13	SI	MASCULINO	77	>76
90	6.3	NO	6.5	NO	MASCULINO	65	56--75
91	12.4	SI	12.9	SI	FEMENINO	62	56--75
92	5.6	NO	5.9	NO	FEMENINO	54	36--55

93	14	SI	15.1	SI	FEMENINO	61	56--75
94	14.6	SI	15.5	SI	MASCULINO	63	56--75
95	9.7	SI	10.1	SI	FEMENINO	72	56--75
96	11	SI	11.6	SI	MASCULINO	75	56--75
97	13.1	SI	13.9	SI	FEMENINO	64	56--75
98	5.1	NO	5	NO	FEMENINO	68	56--75
99	6.2	NO	5.8	NO	MASCULINO	71	56--75
100	5	NO	5.1	NO	MASCULINO	92	>76
101	5.7	NO	5.4	NO	FEMENINO	64	56--75
102	5.3	NO	5.6	NO	FEMENINO	59	56--75